

Prof. dr. Marieke J.H. Wermer

Zoek de verschillen!

De kracht van variatie in de vasculaire neurologie



Universiteit
Leiden

Bij ons leer je de wereld kennen

Zoek de verschillen!

De kracht van variatie in de vasculaire neurologie

Oratie uitgesproken door

Prof. dr. Marieke J.H. Wermer

bij de aanvaarding van het ambt van hoogleraar met als leeropdracht

Neurologie, in het bijzonder neurovasculaire aandoeningen

aan de Universiteit Leiden

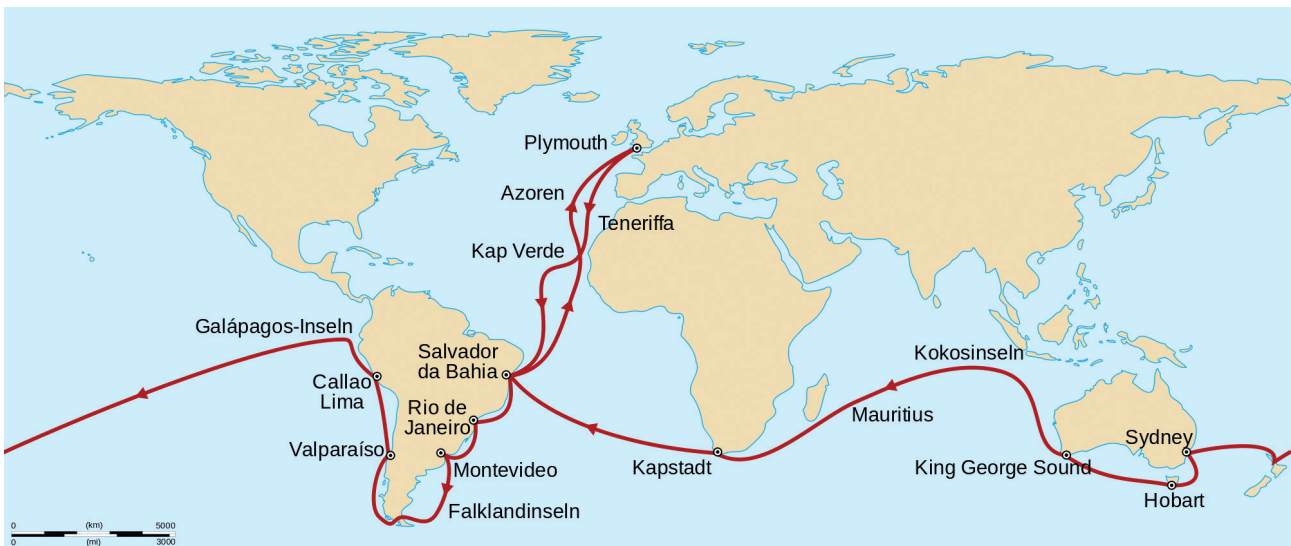
op vrijdag 14 juni 2019



**Universiteit
Leiden**



Figuur 1. De HMS Beagle



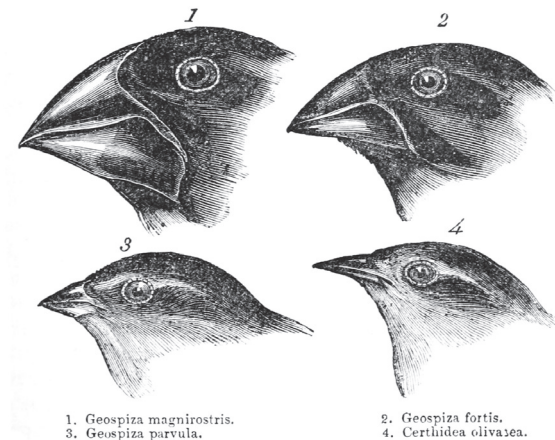
Figuur 2. De route die Darwin afgelegde tussen 1831 en 1836

Mijnheer de rector magnificus, leden van de raad van bestuur van het LUMC, zeer gewaardeerde toehoorders,

In december 1831 vertrok Charles Darwin, 22 jaar oud, uit Engeland en begon aan een wereldreis met het zeilschip de Beagle.¹ Gedurende 5 jaar bezocht hij tot de verbeelding sprekende bestemmingen zoals Vuurland en de Galapagos eilanden (figuur 1 en 2). Darwin was een ongekennd gedreven onderzoeker met vrijwel onuitputtelijke nieuwsgierigheid voor de wereld om hem heen. Met een brede blik en een geweldig observatievermogen onderzocht hij jarenlang verschillen en variatie tussen planten en diersoorten zoals leguanen, vinken en reuzenschildpadden (figuur 3). Door het onderzoeken van variatie begreep hij hoe diverse dieren met elkaar samenhangen en ontwikkelde hij zijn revolutionaire theorie over het ontstaan van soorten. Hij ontving voor zijn werk in 1875 aan deze Universiteit een eredoctoraat.²

Net als Darwin ben ik gefascineerd door hoe iets ontstaat, in mijn geval hoe vaatziekten ontstaan in het meest mysterieuze orgaan van ons lichaam, de hersenen. Ik vind zijn verhaal inspirerend omdat ik denk dat we ook vasculaire hersenziekten door onderzoek naar verschil en variatie beter kunnen begrijpen en uiteindelijk beter kunnen behandelen. Ik zal het vandaag met u hebben over verschillen tussen mannen en vrouwen, over hoe we door een zeldzame erfelijke aandoening nieuwe inzichten kunnen krijgen over een veelvoorkomende variant en over de kracht van diversiteit in ziekenhuizen. Als laatste zal ik met u bespreken hoe we een tijd tegemoet gaan waarin we onze eigen hersenen gaan maken. Maar ik begin bij het begin, de evolutie van de vasculaire neurologie.

3



Figuur 3. Tijdens zijn verblijf op de Galapagoseilanden zag Darwin overeenkomsten tussen de vinken maar ook verschil in snavelvorm en gedrag. Toen hij terug was in Engeland bleek dat meer soorten dan hij verwachtte, nauw aan elkaar verwant waren. Hij bedacht dat deze verwante vinken één dezelfde voorouder hadden en dat de nakomelingen zich na vele generaties afhankelijk van de omstandigheden verschillend hadden ontwikkeld.

ZOEK DE VERSCHILLEN! ...

1. De evolutie van de vasculaire neurologie

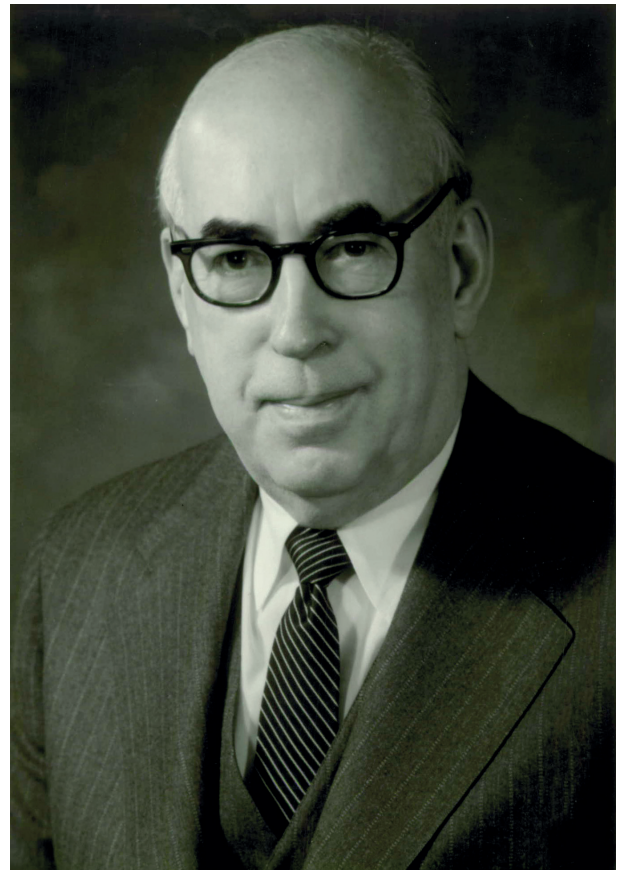
U kent waarschijnlijk de uitspraak “wij zijn ons brein”, de titel van het bekende boek van Dick Swaab. Maar eigenlijk “zijn” wij onze hersenvaten. Zonder hersenvaten geen brein. Onze hersenen zijn ons best doorbloedde orgaan van ons lichaam. Per minuut wordt één liter bloed door de hersenen gepompt om alle hersencellen van energie te voorzien. Maar soms gaat het mis. Tijdens deze oratie zullen in Nederland 5 mensen een beroerte krijgen, per jaar zijn dat er 43.000.³ Een beroerte, ook wel CVA of in het Engels “stroke” genoemd, is niet één ziekte maar een verzamelnaam voor verschillende aandoeningen van de hersenvaten. Een beroerte kan je grofweg in tweeën groepen indelen. Er raakt een bloedvat verstopt bijvoorbeeld door een stolsel, hierbij krijgen de hersenen te weinig bloed en ontstaat een herseninfarct. Of een bloedvat knapt waardoor er bloed in het hersenweefsel komt en dan spreken we van een hersenbloeding.

4

Van anatomie naar behandeling

De explosieve groei van onze hersenen in onze ontwikkeling tot homo sapiens moet een enorme aanpassing hebben gevraagd van onze hersenvaten. Maar onze kennis over deze vaten begint pas in de 17^e eeuw toen de eerste anatomische studies bij overleden mensen plaatsvonden. Dat een verstopping van een hersenvat een herseninfarct veroorzaakt is nog maar enkele decennia bekend. Vanaf de jaren 50 werkte in het Massachusetts General Hospital in Boston dokter Miller Fisher, een neuroloog met een grote passie voor neuropathologie (figuur 4). Zoals Darwin eindeloos naar verschillende soorten vlinders keek, zo observeerde hij zijn patiënten en anatomische preparaten.⁴ Hij legde als eerste verbanden tussen bijvoorbeeld stolsels in het hart of aderverkalking van de halsvaten en het ontstaan van herseninfarcten. In 1997 had ik het voorrecht om 10 maanden in zijn ziekenhuis onderzoek te doen. Hoewel ik in het laboratorium aan Parkinson muizen werkte probeerde ik zoveel mogelijk kliniek mee te krijgen. Eke week woonde ik het onderwijs van dokter Miller Fisher bij, destijds 84 jaar oud.

Waar de meeste Amerikaanse arts-assistenten gezien de bizarre werkweken hun ogen even dicht deden hing ik aan zijn lippen. Ik was ontzettend geïntrigeerd door hoe hij puur op basis van het verhaal van een patiënt zonder scan, exact de plaats in de hersenen waar een infarct was ontstaan kon vaststellen. Ik realiseerde me toen dat dit vakgebied mijn toekomst was.



Figuur 4. Dokter C. Miller Fisher (1913-2012)

Met de komst van CT en MRI-scans kon er in de jaren 80 en 90 voor het eerst in de hersenen van levende mensen gekeken worden. Deze ontwikkelingen legden de basis voor de evolutie!

Tot halverwege de jaren negentig was de neurologie een rustig vak geweest, een vak voor afwachtende, beschouwende dokters. Darwin, die ooit geneeskunde studeerde maar zijn studie afbrak omdat hij niet tegen bloed kon, had zich hier vast thuis gevoeld. En toen was daar ineens een behandeling voor het herseninfarct! Door het geven van een stolsel oplossend middel via een bloedvat in de arm, de zogenaamde intraveneuze trombolysen, waren we in staat om stolsels in de hersenen op te lossen en het herstel van patiënten te verbeteren.⁵ En het meest schokkende was dat grote haast was geboden! De kans op herstel van hersenweefsel bleek erg afhankelijk van de tijd tot behandeling. Het zogenaamde TIME=BRAIN-principe betekende een cultuuromslag binnen de neurologie.

Helaas werkte deze behandeling niet bij iedereen. Doordat het inmiddels mogelijk was de hersenvaten goed af te beelden werd duidelijk dat zo'n 15% van de patiënten met een herseninfarct een stolsel in de grote hersenvaten heeft. Trombolysen helpt dan niet voldoende. In 2010 begonnen we in Nederland aan de MrClean trial waarin we een nieuwe behandeling onderzochten, de trombectomie, waarbij het stolsel wordt verwijderd met een stent die wordt opgeschoven via de lies.⁶ De MrClean trial was de passie van velen die heilig in deze behandeling geloofden in de tijd dat er ook nog veel neurologen waren die niet geloofden dat dit "gepruts in de hersenvaten" tot iets goeds zou kunnen leiden. En toen, in oktober 2014, kwam die middag in Utrecht waar de resultaten aan alle lokale hoofdonderzoekers bekend werden gemaakt. Het resultaat overtrof onze stoutste verwachtingen.⁶ Kippenvel. Ik herinner me nog goed dat ik in bus zat op weg terug naar huis en me realiseerde dat hier iets bijzonders was gebeurd. We konden nu echt een verschil gaan maken voor mensen met een beroerte.

2. Neurovasculaire verschillen tussen mannen en vrouwen

Het grote succes van de nieuwe behandeling betekent niet voor alle mensen met een beroerte een oplossing. Slechts 15% van de mensen met een herseninfarct heeft immers een stolsel in de grote vaten. Voor de mensen met een herseninfarct van de kleine bloedvaten of een hersenbloeding moet er nog veel gebeuren. Om nieuwe preventieve strategieën of behandelingen te ontwikkelen is begrip van ziektemechanismen essentieel. Darwin leerde door te kijken naar verschillen. Een van de meest evidente verschillen tussen mensen is het verschil tussen mannen en vrouwen. Het is onbegrijpelijk dat dit verschil binnen de geneeskunde tot voor kort vrijwel geen aandacht heeft gekregen. Zijn hersenen van vrouwen anders dan die van mannen? (figuur 5). De laatste jaren is er binnen de cardiologie veel belangstelling voor het "vrouwen" hart. Vrouwen hebben bij een hartinfarct vaker atypische klachten en de oorzaak ligt vaker bij kleine bloedvaten. Zijn dit soort sekse verschillen er ook bij beroertes en wat kunnen we daarvan leren?

5



Figuur 5. De hersenen van een man of van een vrouw?

Vrouwsspecifieke risicofactoren voor hart- en vaatziekten

Hebben vrouwen andere risicofactoren voor een beroerte dan mannen? Het antwoord is ja. Uiteraard spelen ook bij vrou-

wen de zogenaamde “traditionele” risicofactoren zoals roken, hoge bloeddruk en cholesterol een belangrijke rol. Andere risicofactoren komen vaker voor bij vrouwen zoals boezemfibrilleren en overgewicht. Maar naast verschillen in de mate van vóórkomen zijn er ook zogenaamde vrouwspecifieke risicofactoren. Risicofactoren die alleen bij vrouwen voorkomen. Het probleem is dat artsen nog onvoldoende bekend zijn met deze risicofactoren. Stel u bent huisarts en meneer A. komt op uw spreekuur, een oudere man van 78 jaar. Hij stinkt naar rook en heeft evident overgewicht. Waarschijnlijk zult u zijn leefstijl bespreken en zijn bloeddruk meten. Maar wat als mevrouw W. op uw spreekuur komt, een slanke, sportieve vrouw van 46? Ze is bekend met migraine waarbij ze vooral veel last heeft van aura’s, met van die flikkeringen in haar gezichtsveld. Tijdens haar twee zwangerschappen had ze een hoge bloeddruk. Had u bij haar ook de bloeddruk gemeten en haar gewezen op haar verhoogde cardiovasculaire risico? Waarschijnlijk niet.

De zwangerschap van een vrouw kan misschien wel gezien worden als een soort stresstest van het vatenstelsel. Als je zwangerschapsvergiftiging, pre-eclampsie, ontwikkelt en dus voor deze stresstest faalt heb je meer kans op het ontwikkelen van hart- en vaatziekten in de toekomst. Bij vrouwen met zwangerschapsvergiftiging uit zich dit in meer aderverkalking maar ook in schade van kleine vaatjes met zogenaamde vlekjes in de wittestof van de hersenen tot gevolg.⁷ Migraine is een andere vrouwspecifieke risicofactor.⁸ Ongeveer een derde van de migrainepatiënten heeft voor de hoofdpijn begint aura’s. Aura’s worden veroorzaakt door zogenaamde spreading depolarisaties, een soort elektrische golven die over de hersenschors trekken. Wie van u heeft migraine? Ik durf het te vragen omdat ik het zelf heb. Mevrouw W. dat ben ik. U snapt nu mijn speciale belangstelling voor dit onderwerp. Vrouwen met migraine met aura hebben een twee maal verhoogde kans op een herseninfarct.^{8,9} Gelukkig, ook voor mijzelf, is dit nog steeds een kleine kans want het risico op een herseninfarct is bij ontbreken van andere risicofactoren laag. Maar migraine komt wel bij 30% van de vrouwen voor en is dus op populatieniveau een heel

belangrijke risicofactor. Bovendien kan het risico op een infarct exponentieel stijgen als je als vrouw naast migraine ook nog andere risicofactoren hebt en je bijvoorbeeld rookt en de anticonceptiepil gebruikt.⁸ Mannen met migraine hebben nauwelijks een verhoogd risico.^{8,9} Wat veroorzaakt dit verschil? Mogelijk heeft dit onder andere te maken met de invloed van hormonen en maakt migraine in combinatie met oestrogeen de vaten gevoeliger voor vaatspasmen. Zo zien we bijvoorbeeld bij sommige vrouwen net na de bevalling, als de oestrogeenspiegel snel daalt, herseninfarcten door spasmen van vaten.

Met mijn VIDI-subsidie en een subsidie van de Hartstichting onderzoek ik samen met collega’s Gisela Terwindt en Antoinette Maassen van den Brink, het team van de neuroradiologie en promovendi Bart Zick, Ghislaine Holswilder en Katie Linstra deze vrouwspecifieke risicofactoren voor beroerte. In een cohort van 500 vrouwen onderzoeken we het additionele effect van migraine op vaatschade bij herseninfarcten en zwangerschapsvergiftiging. Hierbij kijken we met hele sterke 7-Tesla MRI-scans in groot detail naar het effect op de kleine hersenvaten, omdat we denken dat deze vaatjes bij een herseninfarct, net als bij een hartinfarct, bij vrouwen vaker zijn aangedaan.

Kunnen we herseninfarcten bij vrouwen beter voorkomen? Promovendus Hine van Os gaat met machine learning in een database van 3 miljoen huisartspatiënten onderzoeken wat vrouwspecifieke risicofactoren toevoegen aan de standaard risicoscores die momenteel door huisartsen gebruikt worden en vooral gericht zijn op mannen. Het uiteindelijke doel is een app te ontwikkelen waarin vrouwen samen met hun huisarts kunnen kijken of zij tot een hoog risicogroep behoren en met welke (leefstijl)interventie ze dit risico kunnen verlagen.

Anatomische en neuronale verschillen tussen mannen en vrouwen

Vrouwen met een herseninfarct herstellen na het verwijderen van het stolsel slechter dan mannen.⁶ Hoe dit komt is onduidelijk. In 3000 patiënten uit de MrClean registratie onderzoeken

we momenteel of sekse verschil in vaatanatomie of stolselkenmerken hiervoor verantwoordelijk is. Een ander mogelijk verschil tussen mannen en vrouwen is hoe hersencellen reageren op een tekort aan zuurstof. Verrassend genoeg herstellen twee mensen met dezelfde neurologische uitval die binnen dezelfde tijd behandeld worden niet altijd gelijk. Als hersencellen te weinig zuurstof krijgen komen er allerlei processen op gang. Een voorbeeld hiervan zijn spreading depolarisaties, de elektrische golven waar ik u al eerder over vertelde. In het geval van migraine herstellen de hersenen snel van deze golven. Het interessante is dat deze golven ook bij mensen die nooit migraine hebben gehad optreden op het moment dat ze een groot herseninfarct krijgen.¹⁰ In zo'n situatie blijken deze spreading depolarisaties niet goedaardig te zijn. In dierexperimenteel onderzoek van promovendi Arend Hamming en Inge Mulder in samenwerking met professoren Ferrari, van den Maagdenberg en Dijkhuizen uit het UMCU vonden we dat deze spreading depolarisaties schade na een beroerte vergroten en dat deze schade tegen gegaan kan worden door geneesmiddelen te geven die spreading depolarisaties remmen.^{11,12} Mogelijk zijn vrouwen met migraine en jonge mensen bij wie de hersenen relatief snel prikkelbaar zijn extra gevoelig voor deze golven. Promovenda Anne van der Meij gaat een nieuwe techniek onderzoeken waarbij we non-invasief met een apparaat een zenuw die in de hals loopt, de zogenaamde nervus vagus, stimuleren. Door de stimulatie van deze zenuw verwachten we de spreading depolarisaties te kunnen remmen. In een studie, waarbij we loten tussen wel of geen stimulatie, gaan we onderzoeken of deze nieuwe behandeling hersenschade na een herseninfarct kan beperken.

3. Variatie van soorten; de Katwijkse ziekte en sporadische Cerebrale Amyloïd Angiopathie

In 2009 begon ik als neuroloog in het LUMC. Ik kan me van de eerste week weinig meer herinneren maar één gebeurtenis staat me nog helder voor de geest. Ik had supervisie over de eerste hulp en werd gebeld door de arts-assistent over meneer V. Meneer V. had die ochtend plotseling klachten gekregen van zijn zicht. Hij was aan het schilderen en zag opeens de rechter kant niet meer. Op de CT-scan bleek dat dit beruiste op een hersenbloeding links achterin de hersenen. De arts-assistent vertelde dat meneer V. de uitslag had gekregen en vervolgens vastbesloten was naar huis te vertrekken. We konden in het ziekenhuis immers toch niets voor hem doen. Ik was stomverbaasd. Hoe kon iemand die net een hersenbloeding had gehad nou naar huis willen gaan? Meneer V. had de Katwijkse ziekte. Het was zijn vierde hersenbloeding. Meneer V. ging naar huis.

Het was die dag de eerste keer dat ik van de Katwijkse ziekte hoorde. Onbegrijpelijk. Ik was in Utrecht opgeleid als vasculair neuroloog maar in al die jaren dat ik patiënten zag en nascholingen bezocht was de Katwijkse ziekte nooit ter sprake gekomen. De ziekte wordt veroorzaakt door een genetische fout, een zogenaamde mutatie, waardoor een eiwit, amyloïd- β , vastloopt in de kleine vaten van de hersenen. De vaten worden hierdoor broos, gaan eerder bloeden maar ook eerder verstopten. Er ontstaat hierdoor een bonte verzameling van vasculaire afwijkingen; kleine microbloedinkjes en infarcten maar ook grotere bloedingen en wittestofafwijkingen. Uiteindelijk worden veel mensen dement. In 1990 werd in het LUMC het afwijkende gen ontdekt.¹³ Het bleek een zogenaamde autosomaal dominante ziekte te zijn waarbij je 50% kans hebt de ziekte over te dragen op je kinderen. Lang geleden is de ziekte bij iemand in Katwijk ontstaan, en omdat de gezinnen in die tijd groot waren zijn er nu naar schatting zo'n 500 mensen met het gen, ook wel mutatie dragers genoemd.

De Katwijkse ziekte in Australië

Aanvankelijk kwam de ziekte alleen rond Katwijk voor. Inmiddels zien we ook patiënten voor wie de banden met Katwijk niet zo duidelijk zijn en blijft de ziekte zelfs niet tot de Nederlandse grenzen beperkt. In 2017 verbleef ik een half jaar in Boston en kwam ik in contact met een onderzoeker uit Australië waar tot mijn grote verrassing ook zo'n 100 mensen met de Katwijkse ziekte bleken te wonen. Enkele Katwijkse families hebben zich na de Tweede Wereldoorlog in Albany gevestigd, een klein vissersdorp aan de westkust van Australië (figuur 6). Door het bundelen van de onderzoeksgegevens van deze families zijn we beter in staat de ziekte te onderzoeken. Inmiddels is een eerste gezamenlijke manuscript een feit waarin we hebben aangetoond dat met een zogenaamde PibPet scan het amyloïd bij de Katwijkse ziekte kan worden gedetecteerd. Een eerste stap in een unieke samenwerking.

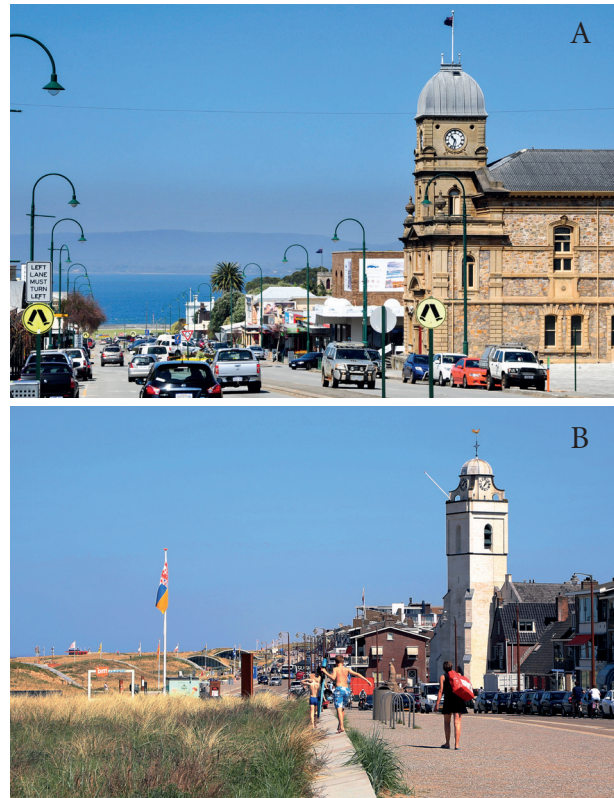
8

De presymptomatische fase

Doordat mensen met de Katwijkse ziekte genetisch getest kunnen worden voordat ze daadwerkelijk klachten krijgen kunnen we de vernietigende effecten van amyloïd in het vroegste stadium volgen. Zoals de Amerikaanse expert professor Greenberg tegen mij zei; “jullie lopen op vers gevallen sneeuw, waar nog niemand stappen heeft gezet.” Met gedetailleerde MRI-scans hebben we bij jonge volwassenen die de mutatie hebben, de vroege ziekteverschijnselen in de hersenen vast kunnen stellen.¹⁴ Eén van de belangrijkste ontdekkingen van promovenda Ellis van Etten is dat veranderingen van het amyloïd- β ta in het hersenvocht al zichtbaar zijn bij mutatiedragers tussen de 20 en 30 jaar terwijl de eerste bloeding vaak pas 30 jaar later optreedt.¹⁵ Deze baanbrekende bevinding wijst erop dat net als bij de ziekte van Alzheimer de ophoping van amyloïd een proces is van decennia. Deze lange aanloop biedt kansen voor preventie en hopelijk in de toekomst voor behandeling.

Sporadische Cerebrale Amyloïd Angiopathie

U denkt misschien “wat erg die Katwijkse ziekte, maar gelukkig is dit een zeldzame aandoening”. U vergist zich. Er bestaat namelijk een niet-erfelijke vorm van de ziekte genaamd

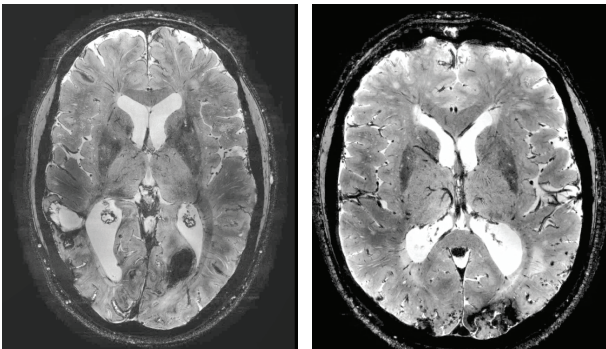


Figuur 6 A/B. Albany in Australië (A) en Katwijk in Nederland (B), zoek de verschillen!

sporadische Cerebrale Amyloïd Angiopathie afgekort CAA die niet erfelijk is en ondanks de naam “sporadisch” zeer veel voorkomt! CAA lijkt precies op de Katwijkse ziekte behalve dat de ziekteverschijnselen later optreden.¹⁶ Wist u dat CAA naast hoge bloeddruk de meest voorkomende oorzaak is van hersenbloedingen op oudere leeftijd? En naast Alzheimer één van de meest voorkomende oorzaken is van dementie? Waarschijnlijk wordt CAA veroorzaakt doordat het amyloïd niet goed wordt weggespoeld uit de vaten. Ongeveer 1 op de 10 mensen boven de 65 heeft op de MRI tekenen van CAA, maar gelukkig heeft niet iedereen met afwijkingen op de scan ook klachten. Waarom dit verschil?

Verskil in beloop

Verskil in ziekteverschijnselen zien we ook bij de Katwijkse ziekte. Iedereen heeft dezelfde genafwijking. Je zou daarom verwachten dat het ziektebeloop gelijk is. Maar er blijkt grote individuele variatie te bestaan. Gemiddeld is de leeftijd van de 1^e bloeding 55 jaar, maar we kennen patiënten die op hun 40^e een bloeding krijgen terwijl anderen op hun 65^e nog gezond zijn.¹⁶ De ene patiënt krijgt binnen enkele maanden een nieuwe bloeding of wordt dement terwijl dit bij anderen jaren duurt. Hoe komt het dat bij mensen met dezelfde mutatie de ziekte zulke verschillende verschijningsvormen heeft? Inzicht in deze variatie biedt kansen om het ziekteproces te beïnvloeden. Met mijn Clinical Established Investigator beurs van de Hartstichting zal ik samen met het team van de radiologie, Gisela Terwindt en promovendi Sabine Voigt, Emma Koemans, Thijs van Harten en Ingeborg Rasing de oorzaak van deze variatie proberen te achterhalen door in de AURORA en FOCAS-studie grote groepen patiënten over de tijd te vervolgen (figuur 7). We hopen daarmee nieuwe aangrijpingspunten te vinden voor preventie.



Figuur 7. Ultra sterke 7-Tesla MRI scans van hersenen van een patiënt met de Katwijkse ziekte (links) en sporadische CAA (rechts). Op de gedetailleerde hersenscans zijn kleine en grotere bloedingen en witteafwijkingen te zien.

Behandeling

Het eiwit amyloid- β ta is niet alleen bij CAA maar ook bij de ziekte van Alzheimer betrokken. Bij Alzheimer zit het eiwit in

het hersenweefsel in plaats van in de vaten. Waar de afgelopen decennia vele miljoenen zijn gestoken in het vinden van een behandeling voor de ziekte van Alzheimer is CAA een ondergeschoven kind geweest. En dit terwijl bij Alzheimer, de rol van het amyloid eigenlijk veel onduidelijker is dan bij CAA. Helaas hebben door negatieve onderzoeksresultaten bij Alzheimer veel farmaceutische bedrijven zich teruggetrokken uit het amyloid onderzoek. In de afgelopen jaren is er voor CAA slechts één trial gedaan. Eén! Deze trial, met een antilichaam gericht tegen amyloid, liet helaas geen verbetering zien.¹⁷ Ik ben enorm blij dat ik u vandaag kan vertellen dat we net hebben gehoord dat we met subsidie van de Hersenstichting en ZonMw een allereerste kleine therapie trial bij de Katwijkse ziekte kunnen starten. We gaan testen of minocycline, een antibioticum, net als in dierexperimenten, ontstekingsreacties die bij de Katwijkse ziekte een rol spelen kan remmen. Het mooie is dat minocycline een heel goedkoop vrij en beschikbaar middel is. Hoewel we uiteindelijk ons vizier willen richten op de bron van het kwaad, het amyloid met bijvoorbeeld medicijnen die via RNA-modulatie de aanmaak van amyloid tegen gaan, is deze kleine studie een historische stap.

Samenwerking patiënten

CAA-patiënten zijn vaak zeer verbaasd dat zij zelf maar ook hun huisarts, cardioloog, internist of geriater nog nooit van CAA hebben gehoord. Het is ongelofelijk dat een ziekte die zo'n groot aandeel heeft in het ontstaan van dementie en hersenbloedingen en zovelen van ons zal treffen, zo onbekend is. Voor onderzoek is geld nodig, en voor geld is naamsbekendheid essentieel. Samen met de dankzij Jan Fens opgerichte CAA Foundation en de patiëntenvereniging van de Katwijkse ziekte is het mijn missie ervoor te zorgen dat iedereen CAA kent. CAA heeft een enorme impact op de aangedane persoon maar ook op de familie. De betrokkenheid van patiënten bij het onderzoek is heel intens en voor mij een nieuwe ervaring. Voor de aanwezige patiënten; jullie zijn in mijn hart gekropen. Er is nog een lange weg te gaan maar ik zal alles doen wat in mijn macht ligt om het kippenvel moment zoals ik dat eerder beschreef nogmaals te beleven met jullie.

4. Regionale neurovasculaire samenwerking; de kracht van diversiteit van ziekenhuizen

Stel u krijgt een herseninfarct en u bent op 10 minuten afstand van het dichtstbijzijnde ziekenhuis A en op 30 minuten afstand van ziekenhuis B. In ziekenhuis A kunt u snel intraveneuze trombolysie krijgen, de behandeling met een stolsel oplossend medicijn via een bloedvat in de arm, maar als u een stolsel heeft in de grote hersenvaten (wat bij 15% van de patiënten het geval is), zal deze behandeling niet goed helpen en moet u alsnog naar ziekenhuis B om het stolsel te laten verwijderen met een stent. Ziekenhuis B is 20 minuten verder rijden maar kan beide behandelingen bieden. Hoe goed de behandelingen werken is sterk afhankelijk van de tijd. Time = Brain. In elke minuut die verloren gaat sterven 1 miljoen hersencellen. Wilt u naar ziekenhuis A of naar ziekenhuis B?

10 Wat is hier de juiste keus? U denkt misschien dat dit alleen voor u als patiënt moeilijk te bepalen is maar ook dokters weten het eigenlijk niet. In Nederland is behandeling met trombectomie geconcentreerd in slechts 16 ziekenhuizen. Dit zijn er relatief weinig omdat dokters deze behandeling vaak moeten doen om hun expertise te houden en omdat de infrastructuur voor de behandeling duur is. Het is nu de vraag hoe we patiënten met een stolsel in de grote vaten zo snel mogelijk in een regionaal behandelcentrum kunnen krijgen zonder dat de overige 85% van de patiënten een grote vertraging oploopt voor trombolysie. Helaas kunnen we deze patiënten nog niet van elkaar onderscheiden in de ambulance. Het gebrek aan wetenschappelijk bewijs over wat het beste is voor de patiënt maakt het moeilijk goede regionale afspraken te maken.

Bij concentratie van acute stroke zorg wordt nu vaak alleen gekeken naar de voordelen voor patiënten die een bepaalde interventie ondergaan. Maar er zitten ook negatieve aspecten aan concentratie waar men rekening mee moet houden. Naast bijvoorbeeld een langere reistijd, zoals in het voorbeeld voor de 85% die geen trombectomie nodig heeft maar wel zo snel

mogelijk met trombolysie behandeld moet worden, heeft het verdwijnen van zorg voor ziekenhuizen grote financiële consequenties. Concentratie kan, in de ziekenhuizen waar betreffende zorg niet meer plaatsvindt, leiden tot onderbenutting van dure infrastructuur en afname van expertise die ook voor andere acute patiëntengroepen gebruikt wordt waardoor deze zorg niet meer geleverd kan worden. Zo ontstaat bij verplaatsing van de zorg voor een bepaald type hersenbloeding, de zogenaamde subarachnoïdale bloeding, het gevaar dat ook de stentbehandeling voor het herseninfarct niet meer uitgevoerd kan worden. Het laatste maar zeker niet het minst belangrijke aspect is het gevolg van concentratie van zorg voor wetenschap. Wetenschappelijk onderzoek is essentieel voor het ontwikkelen van nieuwe behandelingen, en UMCs zijn er optimaal voor uitgerust met een state-of-the-art infrastructuur zoals moderne CT- en ultra sterke MRI-scanners en onderzoekslaboratoria. Als de acute patiëntenzorg in een niet-academisch centrum geconcentreerd wordt is een groot deel van het wetenschappelijk onderzoek niet meer mogelijk.

In mijn visie moet de zorg in onze regio georganiseerd worden in een netwerkstructuur van ziekenhuizen en andere zorginstellingen. In dit netwerk zal oog moeten zijn voor verschil in expertise en faciliteiten en moeten deze zo ingezet worden dat ze complementair zijn of nog liever synergistisch. De wetenschap zal ons ondertussen helpen het beleid rondom de beroerte patiënt te optimaliseren. Zo ontwikkelen we in het LUMC, met collega Nyika Kruyt en promovenda Truc My Nguyen, nieuwe bloedtesten waarmee ambulancepersoneel patiënten met verschillende soorten beroertes beter van elkaar kan onderscheiden. Hierdoor zullen patiënten in de toekomst direct naar het meest passende ziekenhuis in het netwerk gebracht kunnen worden. Recent zijn we, met het HMC binnen het Universitair Neurovasculair Centrum en in breder verband met de Regieraad regio Leiden–den Haag, gestart om een gezamenlijke visie te formuleren voor de optimale zorg van beroerte patiënten. Ik zie er naar uit ons netwerk vorm te geven met alle vasculaire partners in de regio.

Diversiteit in ziekenhuizen

Ook in het ziekenhuis en binnen de vasculaire neurologie kunnen we nog meer gebruik maken van diversiteit. De positie van vrouwelijke en mannelijke wetenschappers is nog niet gelijk. De weinige vrouwelijke wetenschappers uit de tijd van Darwin nemen in de geschiedenis vaak een te bescheiden plaats in. Zo voerden Darwins dochters experimenten voor hem uit en corrigeerden ze zelfs zijn artikelen maar kregen hiervoor nauwelijks waardering.¹⁸ In de tijd van mijn grootmoeders, beiden geboren in arbeidersgezinnen rond het begin van de vorige eeuw, was het nog normaal dat meisjes niet verder leerden na de lagere school. Mijn moeder komt uit een tijd waar het normaal was dat je als vrouw ontslagen werd als je een kind kreeg. Dit maakt dat ik me erg bewust ben van de kansen die ik heb gekregen om me te ontwikkelen. Het is aangetoond dat divers samengestelde teams beter presteren. Het gaat hierbij niet alleen om sekse maar ook om diversiteit op basis van bijvoorbeeld culturele achtergrond en leeftijd. Sommige mensen zijn bang voor diversiteit. Sommige Nederlandse politici willen zelfs graag terug naar de tijd dat vrouwen niet werkten. Vandaag houdt nog iemand een feestje. Ik houd vandaag als eerste vrouwelijke hoogleraar neurologie in Leiden mijn oratie over de kracht van variatie en diversiteit op de 73^e geboortedag van Donald Trump. Ik ben alleen bang dat hij geen Nederlands verstaat.

5. Toekomstperspectief – stroke is treatable, but prevention is the key!

Stel over een aantal jaren schraapt u een paar huidcellen van uw lichaam en levert die in bij een laboratorium. Een paar weken later kunt u een kleine versie van uw hersenen ophalen. Hiermee kunt u zelf of kunnen wetenschappers experimenten uitvoeren. Bijvoorbeeld eens kijken hoe uw hersenen reageren op bepaalde medicijnen en hoe deze reactie verschilt van hersenen van andere personen. Fictie? In het LUMC wordt momenteel hard gewerkt aan brain-on-a-chipmodellen. Dit zijn kleine gekweekte hersentjes gemaakt uit stamcellen die al zo ontwikkeld zijn dat ze primitieve structuren zoals hersenkamers bevatten. Maar zonder hersenvaten geen hersenen. In samenwerking met de Universiteit Twente gaan we binnenkort starten met vessel-on-a-chipmodellen. Dit zijn modellen waarbij een menselijk vat wordt nagebootst met een dunne laag gekweekte menselijke stamcellen. Door bloed door dit vaatmodel te laten stromen kunnen we kijken naar de interactie tussen bloedplaatjes, stollingsfactoren en de vaatwand en bijvoorbeeld onderzoeken hoe stolsels zich vormen bij vrouwen met zwangerschapsvergiftiging of migraine. De grote uitdaging wordt de verschillende orgaanmodellen met elkaar te verbinden zodat er complexe orgaansystemen ontstaan en deze vervolgens te laten verouderen. Als het lukt dit soort systemen te maken dan zullen dierexperimenten in de toekomst grotendeels overbodig worden. Maar met al deze spannende ontwikkelingen is het soms goed om even terug te gaan naar onze basis.

Onze levensverwachting is in de afgelopen 150 jaar verdubbeld, en waar we ooit de hele dag bezig waren voedsel te zoeken zijn we nu omgeven door fastfood, sigaretten en alcohol. Dit terwijl onze genen nog vrijwel hetzelfde zijn als in de tijd dat we nog door de bossen kropen. Hoe kunnen we onze hersenvaten gezond houden? Er is maar één antwoord op deze vraag: preventie!¹⁹ Een van de grootste risicofactor voor hart- en vaatziekten in de wereld is momenteel luchtvervuiling. Uit een groot wereldwijd onderzoek blijkt dat 90% van de beroertes in de

wereld wordt veroorzaakt door risicofactoren zoals roken, hoge bloeddruk of luchtvervuiling en dus potentieel voorkomen kan worden!²⁰ Maar met wereldwijde preventieprogramma's zijn we er niet. Onlangs kwam er een rapport uit van de Verenigde Naties over de alarmerende staat van de biodiversiteit op onze planeet.²¹ Veel soorten die aanwezig waren toen Darwin met de Beagle de wereld rondzeilde zijn verdwenen en op korte termijn worden één miljoen soorten planten en dieren met uitsterven bedreigd. De snelheid van verwoesting van de biodiversiteit door de mens is ongekend. We kunnen dit negeren, maar als we geen manier vinden om de biodiversiteit te behouden dan zullen we maar heel kort plezier hebben van onze baanbrekende medische ontdekkingen.

Dames en heren, in de afgelopen 40 minuten heb ik het met u gehad over de kracht van variatie. Ik vat de drie belangrijkste boodschappen samen:

1. Onderzoek naar neurovasculaire verschillen tussen mannen en vrouwen leidt tot meer inzicht in ziektemechanismen en daarmee tot betere behandeling voor zowel vrouwen als mannen.
2. Onderzoek naar verschillen in ziektebeloop tussen genetische en sporadische ziekten leidt tot betere preventie en hopelijk uiteindelijk tot een therapie voor de Katwijkse ziekte en CAA, een aandoening waarvan u wellicht nog nooit gehoord had.
3. Door gebruik te maken van diversiteit in en tussen ziekenhuizen zullen we sterke toekomstbestendige organisaties kunnen bouwen.

Tot slot wil ik nog graag een advies met u delen. Een advies dat ik tijdens mijn carrière vaak gekregen heb is dat ik me moet focussen. Ik heb nog nooit een moment spijt gehad dat ik dit advies in de wind heb geslagen. Ik zou het zelfs graag om willen draaien en u willen adviseren focus vooral niet. Variatie leidt niet alleen tot verrassend nieuwe inzichten maar vooral ook tot een boeiend leven!

6. Dankwoord

Graag wil ik een aantal mensen persoonlijk bedanken. Ten eerste wil ik het College van bestuur van de Universiteit Leiden en de Raad van bestuur van het Leids Universitair Medisch Centrum bedanken voor het in mij gestelde vertrouwen bij het toekennen van deze leerstoel. Ik heb er ontzettend veel zin in de neurovasculaire zorg en wetenschap in het LUMC en onze regio verder uit te bouwen.

Hooggeleerde Roos en Ferrari, beste Raymund en Michel, bedankt dat jullie mij 10 jaar geleden hebben aangenomen in Leiden. Raymund, hoewel je aanvankelijk wat moeite had met de evolutie van de neurovasculaire zorg heb ik altijd jouw steun gevoeld. Michel, jij bent een ware onderzoeksmeester, een vat vol creatieve ideeën, het is altijd een plezier om met je te sparren. Ik ben blij dat ik zoveel van je heb mogen leren. Hooggeleerde Verschuuren, beste Jan, ik waardeer je open manier van leidinggeven en je grote inzet voor de vasculaire neurologie. Weledelgeleerde Overbeek, beste Onno, samen hebben we de stroke zorg op de afdeling opgezet dankzij jouw gevoel voor humor vaak met de slappe lach. Je bent de beste neuroloog die ik ken. Als ik ooit een herseninfarct krijg mag jij me trombolysen. Zeergeleerde Kruyt, beste Nyika, ik vind het super dat ik nu binnen de afdeling een onderzoeksmaatje heb. Ik zie er naar uit het onderzoek samen met jou en onze promovendi uit te bouwen. Zeergeleerde Terwindt, beste Gisela, twee overambitieuze vrouwen die samenwerken dat kan heel erg fout gaan. Maar wij hebben synergie. Ik hoop dat je hier ook snel komt te staan, dat verdient je. Alle stafleden, arts-assistenten en medewerkers van de afdeling neurologie dank ik voor de fijne werksfeer, we zijn een team en dat is fijn.

Zeergeleerde van Walderveen, beste Marianne, jij bent de pilaar onder de neurovasculaire zorg en mijn grootste steun in het LUMC. Je hebt je enorm ingezet voor de trombectomie met zelfs enkele jaren om de andere nacht dienst. Laten we vooral veel onderzoek doen, want daar worden we allebei altijd erg

vrolijk van. Hooggeleerde Rabelink, Van Buchem en Peul, dank voor jullie steun voor mijn benoeming en de multidisciplinaire samenwerking. Collega's Peter Willems, Radboud Koot, Patrick Brouwer, Davy Sudiono en Ido van den Wijngaard wil ik danken voor hun inzet voor de neurovasculaire zorg in het LUMC nu en in het verleden. Hooggeleerde van Osch en van den Maagdenberg dank ik voor de fijne samenwerking op het wetenschappelijke vlak. Arn, ik zie er naar uit het translationele stroke onderzoek samen met jou weer een boost te geven na mijn oratie!

Hooggeleerde Rinkel, beste Gabriel, helaas was er in deze oratie te weinig tijd om het te hebben over waar het allemaal begon, in Utrecht bij jou in het SAB-onderzoek. Nu ik zelf promovendi begeleid beseft ik pas hoe belangrijk goede begeleiding is en hoe belangrijk het is een goede promotor te hebben. Je bent hierin absoluut mijn grote voorbeeld. Hooggeleerde Algra, beste Ale, vanaf mijn eerste voorzichtige stapjes in mijn wetenschappelijke carrière was je aanwezig, eerst in Utrecht, later met je gedeeltelijke aanstelling in Leiden. En met de jaren groeide onze vriendschap. Dank voor alle hulp op epidemiologisch vlak, de vele leuke congressen en niet te vergeten het plezier op de dansvloer. Ik ben nog steeds aan het verdringen dat je binnenkort echt stopt. Hooggeleerde van Gijn, beste Jan, van jou heb ik het meest geleerd. Samen met professor Wokke zorgde je voor een inspirerend opleidingsklimaat. Ik kijk met ontzettend veel plezier terug op mijn tijd in Utrecht. Het is niet voor niets dat er al zoveel van de arts-assistenten die onder jullie zijn opgeleid inmiddels hoogleraar zijn. Hooggeleerde Klijn, beste Karin, mijn old girls network bestaat in elk geval uit één lid, jij! Dank voor al die keren dat je me net dat duwtje gaf als ik eigenlijk te bang was om te springen. Ik zie erg uit naar onze verdere samenwerking op het gebied van hersenbloedingen.

Promovendi, jullie begeleiden vind ik het allerleukste van mijn werk. Dank voor de energie die ik krijg van jullie enthousiasme en creativiteit waarmee jullie me telkens weer verrassen.

Medisch studenten, jullie vragen jullie misschien af waarom ik nu pas het woord tot jullie richt. Maar beseft dat de volgorde van belangrijkheid naar het einde toe toeneemt. Bovendien was mijn hele oratie eigenlijk aan jullie gericht. Ik hoop jullie duidelijk te hebben gemaakt wat een geweldig vak de vasculaire neurologie is. Vergeet niet, zoals Thomas Edison zei: 'de functie van het lichaam is het dragen van de hersenen'.

Lieve pap, mam en Saskia, dank voor jullie onvoorwaardelijke steun en liefde. Een fijne jeugd is de basis voor alles. Pap dank dat je me stimuleerde voor de derde keer met geneeskunde mee te loten, zonder jou had ik hier niet gestaan. Naast mijn ouders wil ik ook mijn schoonouders Humphrey en Lidy bedanken voor de goede zorg voor Juul en Cas over de jaren zodat moederschap en werk een stuk makkelijker te combineren was.

Dan de drie mensen van wie ik het meest blij word. Lieve Juliette en Casper, wat een enorm toeval dat de allerleukste tieners ter wereld nou net mijn kinderen zijn. Pech voor alle andere ouders. Als ik naar jullie kijk voel ik de diepste liefde die er bestaat en daar geniet ik elke dag van. Lieve Igor, je hebt me altijd enorm gesteund, bijvoorbeeld met de beslissing om in het LUMC te gaan werken wetende dat er dan veel op jou neer zou komen. Je doet alsof dat heel normaal is maar dat is niet zo. Al 26 jaar zijn we samen en nog steeds leer ik je beter kennen. Liefde heeft geen woorden nodig.

Ik heb gezegd.

Literatuur

1. De reis van de Beagle. Charles Darwin. ISBN 9789050116213.
2. Darwin in Leiden. R.E. Kooi. ISBN 9789071256103.
3. www.hartstichting.nl
4. Charles Miller-Fisher: the grandmaster of neurological observation. Fukutake T. *Brain Nerve* 2014;66:1317-1325.
5. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. NINDS rt-PA Stroke Study Group. *N Engl J Med* 1995;333:1581-1587.
6. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. Berkhemer O.A. et al. for the MR CLEAN Investigators. *N Engl J Med* 2015;372:11-20.
7. Long-term cerebral white and gray matter changes after preeclampsia. Siepmann T. et al. *Neurology* 2017;88:1256-1264.
8. Migraine and stroke: a complex association with clinical implications. Kurth T. et al. *Lancet Neurol* 2012;11:92-100.
9. Migraine and risk of cardiovascular diseases; Danish population based matched cohort study. Adelborg K. et al. *BMJ* 2018;360:k96.
10. The role of spreading depression, spreading depolarization and spreading ischemia in neurological disease. Dreier J.P. *Nat Med* 2011;17:439-47.
11. Spreading depolarizations increase delayed brain injury in a rat model of subarachnoid hemorrhage. Hamming A.M. et al. *J Cereb Blood Flow Metab* 2016;36:1224-1231.
12. Valproate Reduces Delayed Brain Injury in a Rat Model of Subarachnoid Hemorrhage. Hamming A.M. et al. *Stroke* 2017;48:452-458.
13. Amyloid beta protein precursor gene and hereditary cerebral haemorrhage with amyloidosis (Dutch). Van Broekhoven et al. *Science* 1990;248:1120-1122.
14. Early MRI and cognitive markers of hereditary cerebral amyloid angiopathy. Van Rooden S. et al. *Stroke* 2016;47:3041-3044.
15. Amyloid- β 40 and 42 in Cerebrospinal Fluid: Biomarkers for Preclinical Cerebral Amyloid Angiopathy. Van Etten E.S. et al. *Neurology*. 2017;88:169-176.
16. Recurrent Hemorrhage Risk and Mortality in Hereditary and Sporadic Cerebral Amyloid Angiopathy. Van Etten E.S. et al. *Neurology* 2016;87:1482-1487.
17. Immunotherapy with ponezumab for probable cerebral amyloid angiopathy. Leurent C. et al. *Ann Clin Transl Neurol* 2019;6:795-806.
18. Darwins Engelen. Vrouwelijke geleerden in de tijd van Charles Darwin. Peeters N. en Van Dijk T. 1e druk. ISBN 9789045037592.
19. Stroke can be treated, but prevention is the key. Algra A. and Wermer M.J.H. *Nat Rev Neurology* 2017;13:78-79.
20. Global burden of stroke and risk factors in 188 countries, during 1990-2013; a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. Feigin V.L. *Lancet Neurology* 2016;15:913-914.
21. First global assessment report on biodiversity and Ecosystem Services. United Nations IPBES (www.ipbes.net).

ZOEK DE VERSCHILLEN! ...

PROF. DR. MARIEKE J.H. WERMER



Marieke Wermer (1973) studeerde Farmacie (doctoraal 1998) en Geneeskunde (doctoraal 1998, arts-examen 2000) aan de Universiteit Utrecht. In 2000 begon zij met haar opleiding tot neuroloog in het Universitair Medisch Centrum Utrecht (opleiders prof. dr. J. van Gijn en prof. dr. J.H. Wokke). In 2004 behaalde zij een master in de Klinische Epidemiologie aan het Netherlands Institute of Health Sciences te Rotterdam. In 2006 promoveerde zij op het proefschrift “Long-term follow-up and screening of intracranial aneurysms” (promotor prof. dr. G.J.E. Rinkel). Vanaf 2009 is zij als stafid verbonden aan de afdeling neurologie in het Leids Universitair Medisch Centrum waar ze patiëntenzorg combineert met onderwijs en wetenschappelijk onderzoek. Voor haar onderzoek naar Cerebrale Amyloid Angiopathie en migraine en beroerte kreeg ze diverse prijzen en subsidies (NWO/ZonMw Veni en Vidi, Junior Staff Member en Clinical Established Investigator subsidie van de Hartstichting, Fellowship van de Hersenstichting, Marie Parijs prijs). In 2018 werd zij benoemd tot hoogleraar “Neurologie, in het bijzonder neurovasculaire aandoeningen” aan de Universiteit Leiden.



Universiteit
Leiden